

## Teil 1: Die (Rechts)-problematik des Off-Label-Use



# Off-Label-Use in der Onkologie

Dirk Jäger

Der Erkenntnisgewinn um die molekularen Mechanismen der Tumorentstehung, Progression und Metastasierung über die letzten Jahre ist erheblich: wir wissen recht gut um die kritischen Veränderungen (Mutationen) von Schlüsselgenen bescheid, die für die Entstehung einer Tumorzelle, für die Vermehrung solcher entarteter Zellen, die Fähigkeit von invasivem Wachstum und schließlich Metastasierung notwendig sind. Wir verstehen immer besser, über welche Wege sich Tumorzellen den verschiedenen Kontrollmechanismen des Körpers wie Induktion von programmiertem Zelltod (Apoptose) oder Immunerkennung und Abtötung entarteter Zellen entziehen. Dagegen ruhen unsere Therapiemöglichkeiten noch weitgehend auf den drei therapeutischen Säulen Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie, wobei sich letztere Therapiemodalität in Richtung der sogenannten *targeted therapies* weiterentwickelt. Darunter verstehen wir neue Wirkstoffe, die zielgerichtet in meist wachstumsregulierende Signalwege in Tumorzellen eingreifen und anders als die traditionelle Chemotherapie tumorspezifischer versuchen, fehlregulierte Signalwege zu normalisieren bzw. Signalwege zu hemmen, die zu Tumورproliferation führen.

Gerade in den letzten 5 Jahren haben Firmen und Akademia eine Vielzahl solcher neuer Substanzen aus der Klasse der *targeted drugs* entwickelt, die derzeit in klinischer Prüfung sind.

Wenn man sich den Prozess der Zulassung eines neuen Medikamentes näher anschaut, dann erkennt man, dass dieser Prozess ein ganz überwiegend Firmen-Getriggert Prozess ist. Klassisch durchlaufen neue Medikamente die verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung beginnend mit Phase I Studien, in denen überwiegend die Verträglichkeit bzw. die noch tolerablen Dosen eines neuen Medikamentes überprüft werden. Werden die Nebenwirkungsprofile solcher neuer Medikamente nach der Phase I Studie als akzeptabel eingestuft, folgen Phase II Studien, in denen die Wirksamkeit eines neuen Medikamentes bei einer definierten Erkrankung geprüft wird. In solchen Studien werden meist 40 bis 100 Patienten mit einem neuen Medikament, häufig in fortgeschrittenem Tumorstadium behandelt. Wenn die neue Substanz Wirksamkeit zeigt, das heißt in der Regel bei einer Anzahl von Patienten zu einer Tumörverkleinerung führt, dann entscheiden Firmen, ob sie in Phase III Studien gehen. Dies sind dann sehr große randomisierte Studien, in denen die experimentelle Substanz gegen den derzeitigen Therapiestandard getestet wird. In solchen Phase III Studien werden häufig viele hundert oder sogar einige tausend Patienten behandelt, um statistisch signifikante Aussagen hinsichtlich Ansprechrate, Zeit bis zur Tumörprogression und Gesamtüberleben im Vergleich zur Standardtherapie machen zu können. Solche Phase III Studien

sind sehr teuer, Firmen kalkulieren für eine solche Studie ein Budget von einigen Millionen bis zu hundert Millionen Euro bzw. Dollar ein. Nach erfolgreicher Phase III Testung wird dann in der Regel die Zulassung der neuen Substanz beantragt. Phase III Studien können heute fast ausschließlich nur von Pharmafirmen durchgeführt werden, akademische Betriebe sind nicht in der Lage, eine klinische Entwicklung über die Phase II hinaus zu finanzieren.

Wir müssen also akzeptieren, dass der Prozess der Zulassung neuer Medikamente in der Onkologie ein rein Firmen-Getriggelter Prozess ist und damit die Entscheidung, welche Substanzen bei welchen Tumorerkrankungen in klinischen Studien untersucht werden, ein von überwiegend marktwirtschaftlichen Überlegungen abhängiger Prozess ist. Das Prinzip muss nicht immer schlecht sein, oft funktioniert es erfolgreich wie beispielsweise beim Nierenzellkarzinom, wo wir noch vor einigen Jahren lediglich ein zugelassenes Medikament zur Verfügung hatten, welches auch nur marginale Wirksamkeit zeigte. Heute stehen uns sechs zugelassene Substanzen zur Verfügung, die alle recht wirksam sind und vielfach eingesetzt werden. Alle diese neuen Substanzen sind nach der Zulassung recht teuer, wir sprechen über monatliche Therapiekosten von drei bis siebentausend Euro. Wenn nun Firmen neue Substanzen in einer Indikation entwickeln, in der die betreffende Firma bereits eine zugelassene Substanz herstellt, dann kommen strategische Überlegungen ins Spiel, die zwar marktwirtschaftlich nachvollziehbar, von Patienten- und Arztseite aber nicht akzeptabel sind. Ein Beispiel: für die Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms wurde vor einigen Jahren ein neuer Signalhemmer zugelassen, der in einer randomisierten Studie in Kombination mit der Standardchemotherapie zu einer statistischen Verlängerung des Gesamtüberlebens von weniger als 14 Tagen führte, was knapp signifikant besser als die Chemotherapie alleine war. Die Substanz wurde zugelassen. In der Folge wurden von der gleichen Firma Phase III Studien mit einer anderen Medikamentenkombination durchgeführt, hier zeigte sich eine wesentlich eindrucksvollere Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber der Standardchemotherapie. Von der Firma wurde allerdings nicht die Zulassung für das neue Medikament beantragt, da dieses günstiger und der zu erzielende Gewinn geringer sei als mit dem Signalhemmer, der nur marginal bessere Wirksamkeit gezeigt hatte, aber mehr als doppelt so teuer ist. Wir stehen also vor der Situation, die Ergebnisse der klinischen Studien zu kennen, die wirksamere Medikamentenkombination aber nicht einsetzen zu dürfen, da diese nicht zugelassen ist. Verständlicherweise ist dies für Patienten und Onkologen nicht akzeptabel.

In Deutschland setzen wir die nicht zugelassene Kombination trotzdem ein, wissend, dass dies für die Kollegen mit einem deutlich höheren Aufwand bezüglich Diskussion mit den Kostenträgern verbunden ist und finanziell riskant sein kann.

Dies Beispiel zeigt deutlich, dass wir uns eigentlich in unseren Therapieentscheidungen nicht auf den Prozess der Zulassung verlassen können, angesichts der vielen neuen Substanzen, die in den verschiedenen Firmen in unterschiedlichen Phasen der klinischen Entwicklung stehen, werden wir in Zukunft auch nicht für all diese Substanzen die klas-

sischen Phase I gefolgt von Phase II gefolgt von Phase III Studien sehen, wir werden vielmehr erleben, dass Firmen aufgrund von Phase II Daten die Zulassung beantragen.

Für die derzeitige Situation in der Onkologie wäre es sinnvoller, sich mit den Kostenträgern auf ein Prinzip zu einigen, dass unabhängig vom Zulassungsstatus einer Substanz der Evidenzlevel für den Einsatz der betreffenden Substanz in der gewünschten Indikation nach Studienlage darüber entscheidet, ob eine Therapie finanziert wird oder nicht. Bei Fehlen von Phase III Daten sollten Phase II Daten ausreichen, um die Indikation für eine Therapie abzusichern. Für eher experimentelle Therapieansätze, für die es lediglich Phase I Evidenz oder gar keine Studiendaten gibt, sollte mit den Kostenträgern über den Einsatz der Therapie diskutiert werden.

Ein solches Vorgehen weg von der formalen Zulassung einer Substanz würde den Einsatz von Medikamenten abhängig von klinischen Evidenzleveln regeln, würde also viel objektiver über die Rückvergütung einer Therapie entscheiden, als der rein marktwirtschaftlich geprägte Prozess der Zulassung, wie bisher üblich.

Trotz des eingangs erwähnten Erkenntnisgewinns in der Grundlagenforschung werden heutzutage noch die meisten Therapieentscheidungen aufgrund von rein morphologischen Kriterien, also des mikroskopischen Bildes eines Tumorgewebes gestellt, molekulare Marker spielen noch nicht regelhaft eine Rolle. Dies wird sich aber voraussichtlich bald ändern. Wir sind heute in der Lage, innerhalb kurzer Zeit das komplette Genom, also die gesamte Erbsubstanz eines Tumors zu sequenzieren und alle genetischen Veränderungen zu charakterisieren. Wir gehen fest davon aus, dass die individuellen genetischen Veränderungen in einem Tumor für das biologische Verhalten des Tumors, aber auch für die Sensitivität gegen Medikamente verantwortlich sind. In einigen Jahren werden wir also unsere Therapieentscheidungen aufgrund von recht komplexen molekularen Mustern treffen, wahrscheinlich werden wir dann auch nicht mehr von dem Brustkrebs, dem Dickdarmkrebs oder dem Prostatakrebs sondern von einem Adenokarzinom mit den folgenden molekularen Charakteristika sprechen. Dies wird zukünftig unsere klinischen Studien sehr viel komplizierter machen, wenn als Einschlusskriterium nicht mehr ein bestimmter Organkrebs in einem bestimmten klinischen Stadium definiert wird, sondern vielmehr eine Krebserkrankung mit definierten molekularen Charakteristika in der Studie behandelt wird. Der bislang übliche Weg der Medikamentenzulassung wird so nicht mehr funktionieren. Darüber hinaus werden zukünftige zielgerichtete Therapien häufig aus Kombinationen verschiedener Substanzen bestehen, die gezielt die fehlregulierten Signalwege eines Tumors modulieren werden. Das kann sogar bedeuten, dass jeder Patient eine ganz individuelle, auf seine molekularen Tumorcharakteristika abgestimmte Medikamentenkombination erhalten wird, die Zulassungsbehörden müssten also alle sinnvollen Medikamentenkombinationen für eine individuelle Tumorbilogie zulassen oder nicht zulassen.

Neben den direkten molekularen Veränderungen eines Tumors wird immer klarer, dass auch die Wechselwirkungen des Immunsystems eines Patienten mit Tumorbestandteilen für die Prognose und das Therapieansprechen von großer Bedeutung sind. Diese

immunologischen Interaktionen sind immer höchst individuell, sie können sich gegen viele hundert oder tausend verschiedener Strukturen im Tumor (Tumorantigene) richten, die wir therapeutisch nutzen können. Gelingt es uns, diese Immunantworten gegen Tumorantigene gezielt zu verstärken, kann das zu einer Abstoßung der Tumorerkrankung durch das patienteneigene Immunsystem führen, die ersten immunmodulatorischen Substanzen, die dazu in der Lage sind, kommen bereits in die Klinik. Wie soll für diese Substanzen, die sich nicht gegen Tumorzellen richten, sondern das Immunsystem aktivieren, eine sinnvolle Zulassung formuliert werden?

Wir werden es uns in Zukunft nicht mehr leisten können, für all die neuen therapeutischen Möglichkeiten klassische Zulassungsstudien durchzuführen. Vielmehr muss man zukünftig darauf vertrauen, dass der rasche Erkenntnisgewinn und das bessere Verständnis der Tumorbilogie und Immunologie zu besseren, aber auch immer individuelleren Therapien führen wird. Das bedeutet aber auch, dass wir wahrscheinlich nicht wirksame Therapien als solche vorab identifizieren und folgerichtig auch nicht einsetzen werden. Letztendlich werden unsere Therapien also nicht zwangsläufig immer teurer, sondern da zukünftig wesentlich ökonomischer eingesetzt, viel effektiver und rationaler. Heutzutage sprechen wir in der Onkologie von wirksamen Therapien, wenn etwa die Hälfte der Patienten in fortgeschrittener Tumorerkrankung auf diese Therapien ansprechen. Das bedeutet, dass 50% nicht profitieren, lediglich die therapiebedingten Nebenwirkungen ertragen müssen, die Behandlungen aber von den Kostenträgern und damit von der Gesellschaft getragen werden. Für die adjuvante Situation etwa nach Operation eines Dickdarmkrebses oder eines Brustkrebses sieht die Situation noch viel kritischer aus: nur 5 bis maximal 20% aller behandelten Patienten profitieren von der Therapie, mindestens 80% der Patienten werden also umsonst behandelt. Da wir keine Parameter zur Verfügung haben, die uns helfen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die eine adjuvante Therapie brauchen, also ohne eine solche ein frühes Rezidiv entwickeln würden, müssen wir notgedrungen alle behandeln. Auch hier werden uns zukünftig molekulare/immunologische Parameter helfen, die therapiebedürftigen Patienten als solche zu identifizieren. Wir werden zukünftig mehr Geld für wesentlich aufwendigere molekulare und immunologische Diagnostik ausgeben, diese Investition dann aber an nicht verabreichter sinnloser Therapie wieder einsparen.

Der herkömmliche Prozess der Zulassung würde diese Entwicklung erheblich behindern, wir müssen uns also Gedanken machen, wie zukünftig über die kostendeckende Verabreichung moderner Therapeutika entschieden werden kann. Die behandelnden Onkologen werden sinnvollerweise immer mehr Verantwortung bekommen, auch was den sinnvollen Einsatz der modernen Therapeutika bei begrenzten Ressourcen angeht.

# Off-Label-Use in den USA

*Nikola Wilman*

A. Einleitung	15
I. Arzneimittelrechtliche Grundlagen	17
II. Begriff des „Off-Label-Use“	17
III. Die sog. „Practice-of-Medicine-Exception“	19
B. Versuche der Eindämmung des Off-Label-Use	20
I. Das Verbot der Off-Label-Werbung	20
1. Der Begriff der „Werbung“ nach dem Verständnis der FDA	20
2. Die aktuelle Rechtslage	22
3. Ahndung von Verstößen gegen das Werbeverbot	25
a. Der <i>Food, Drug and Cosmetics Act (FDCA)</i>	25
b. Der <i>False Claims Act (FCA)</i>	26
II. Die Deckung (coverage) von Off-Label-Therapien durch Medicaid und Medicare	29
1. Medicaid	30
2. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch Medicaid	31
3. Medicare	33
4. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch Medicare	35
a. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch <i>Medicare</i> Teil B	35
b. Die Deckung von Off-Label-Therapien durch <i>Medicare</i> Teil D	36
C. Zusammenfassung und Ausblick	37

## *A. Einleitung*

Auch in den USA ist der Off-Label-Use von Arzneimitteln weit verbreitet und birgt daher ein entsprechend großes Marktpotential für die Pharmaindustrie. Die Zahlen variieren allerdings z. T. erheblich. Teilweise wird geschätzt, dass bis zu 60% aller Arzneimittelverordnungen in den USA off-label erfolgen.<sup>1</sup> Eine 2006 durchgeführte Studie nimmt hingegen an, dass 20% der 500 am häufigsten in den USA angewandten Arzneimittel off-label verwendet werden, wobei allerdings der Anteil des Off-Label-Use je nach Art des Arzneimittels stark variiert. So liegt er z.B. bei Herzmedikamenten bei

---

1 Beck/Azari, FDA, Off-Label Use, and Informed Consent: Debunking Myths and Misconceptions, Food & Drug L.J. 1998, S. 71, 80.